

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Dispositivos Médicos e Medicina Personalizada

Cristina Pereira Gomes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Dispositivos Médicos e Medicina Personalizada

Cristina Pereira Gomes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Ana Francisca de C. S.
Bettencourt**

2019

Resumo

Nos últimos anos, a área dos dispositivos médicos e da medicina personalizada tem atraído a atenção da comunidade científica em diversas áreas.

Os dispositivos médicos são importantes produtos de saúde que estão abrangem uma enorme variedade e que estão presentes ao longo de toda a vida. Estes têm capacidade para contribuir para várias funções no diagnóstico, no tratamento e na prevenção de diversas patologias. A inovação no setor é uma realidade contribuindo para melhores cuidados de saúde.

Graças ao aumento do conhecimento do genoma humano tem havido um crescente interesse pela personalização dos cuidados de saúde e pela estratificação dos indivíduos de acordo com características genéticas e biomarcadores, através da utilização de *companion diagnostic tests* (dispositivos médicos *in vitro*) para seleção da terapêutica.

A medicina personalizada vem também aplicar a tecnologia de impressão tridimensional (3D) na personalização de dispositivos médicos que irão mudar a qualidade de vida dos doentes. Esta tecnologia, representada através de diversas técnicas de impressão 3D, permitiu uma mudança no paradigma da projeção e do fabrico de produtos personalizados de acordo com as necessidades individuais, nomeadamente na produção de próteses personalizadas.

A impressão 3D é uma tecnologia que pode ser aplicada em diversas áreas, incluindo a Medicina. Vários materiais e equipamentos podem ser utilizados, o que demonstra a versatilidade desta tecnologia. Existem várias técnicas de impressão 3D, nomeadamente: sinterização seletiva a laser, impressão térmica a jato de tinta e modelagem de deposição fundida, sendo estas as mais utilizadas nas áreas da medicina e farmacêutica.

Adicionalmente, este trabalho apresenta algumas considerações futuras, uma vez que tanto o conceito de medicina personalizada como o uso da tecnologia de impressão 3D são temas recentes e que têm muitos desafios a ultrapassar para serem postos em prática.

Palavras-chave: Dispositivo médico; Medicina personalizada; *self care medical device*; Impressão 3D; Próteses personalizadas

Abstract

In recent years, medical devices and personalized medicine have attracted the attention of the scientific community in various disciplines.

Medical devices are important healthcare products that are available in huge variety and are present during human lifetime. Medical devices have the ability to contribute to the diagnosis, treatment and also prevention of several pathologies. Innovation in the field is increasing the quality of healthcare management.

Thanks to the increased knowledge of the human genome, there has been increasing interest in the personalization of health care and the stratification of individuals according to genetic characteristics and biomarkers through the use of companion diagnostic tests (in vitro medical devices) for therapy selection.

Personalized medicine also applies three-dimensional (3D) printing technology to customize medical devices that will change patients' quality of life. This technology, represented through various 3D printing techniques, allowed a change in the paradigm of production and manufacture of customized products according to individual needs, namely in the production of custom prostheses.

Tridimensional printing is a technology that can be applied in different areas, including Medicine. Several materials and equipments may be used, which shows the versatility of this technology.

There are several 3D printing techniques, such as: selective laser sintering, thermal inkjet printing and fused deposition modeling, which are the most used in the fields of medicine and pharmaceuticals.

In addition, this dissertation presents some future considerations, since both the concept of personalized medicine and the use of 3D printing technology are recent topics facing many challenges.

Key words: Medical device; Personalized medicine; self care medical device; 3D printing; custom prostheses

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Francisca Bettencourt por todo o apoio na realização desta monografia, por se mostrar sempre disponível em ajudar-me e por toda a prontidão nas respostas às minhas dúvidas. E ainda por todos os conhecimentos transmitidos ao longo dos cinco anos e por me transmitir este gosto pelos Dispositivos Médicos.

Aos meus pais por todo apoio incondicional ao longo destes anos, a eles devo tudo aquilo que sou. Obrigada por me terem permitido concretizar um sonho.

Ao meu irmão, por ser o meu companheiro de vida e por me ensinar que tudo é melhor quando é partilhado e por me mostrar que mesmo longe conseguimos estar presentes na vida um do outro.

Ao meu namorado, que mesmo longe sempre me apoiou e sempre acreditou no meu sucesso, obrigada por estares sempre ao meu lado e por toda a paciência que tens tido.

Um agradecimento especial aos meus avós pelo apoio, amizade e pelas palavras carinhosas ao longo de toda a minha vida.

Aos meus tios e primos por todo apoio nestes cinco anos e pelo acolhimento e carinho.

À Ália por todo o apoio, companheirismos e amizade ao longo dos últimos anos.

Às amigas Ana Isabel, Catarina, Lúcia e Valentina, por conseguirem sempre estar presentes de uma maneira ou de outra e por terem tornado muitos momentos inesquecíveis através de gestos simples mas especiais.

À minha madrinha Catarina, pela amizade, por todo o apoio incondicional e principalmente por todos os “resumos” ao longo destes cinco anos. E por me encher de orgulho a cada dia.

À minha amiga da faculdade Joana Brandão por todos estes anos de amizade e entreajuda. Tenho a certeza de que não és de sempre, mas que serás para sempre.

Por último, à equipa da Farmácia Holon Campo Grande e da Farmácia Hospitalar do Hospital Lusíadas Lisboa por me terem acolhido tão bem e por todos os conhecimentos que me transmitiram.

Índice

Resumo.....	5
Abstract	6
Agradecimentos.....	7
Índice.....	7
1. Introdução.....	10
2. Objetivos	12
3. Métodos de Pesquisa	12
4. Dispositivos Médicos	13
4.1. Definição	13
4.2. Classificação	13
5. Medicina personalizada.....	17
5.1. <i>Companion diagnostic tests</i>	19
5.2. Impressão Tridimensional (3D).....	24
5.2.1. Enquadramento e fundamento teórico da impressão 3D.....	24
5.2.2. Métodos para impressão 3D.....	29
5.2.2.1. Sinterização Seletiva a Laser	30
5.2.2.2. Impressão térmica a jato de tinta	30
5.2.2.3. Modelagem de Deposição Fundida.....	31
5.2.3. Produção de dispositivos médicos por 3D	32
5.2.3.1. Crânio e maxilar.....	33
5.2.3.2. Região cervical.....	34
5.2.3.3. Mãos, braços e pernas	35
6. Conclusão/ discussão de considerações futuras	36
7. Referências bibliográficas	40

Índice de figuras

Figura 1 Dispositivos Médicos ao longo do ciclo de vida	14
Figura 2 Diversidade e classificação dos dispositivos médicos.....	15
Figura 3 Fármacos aprovados com <i>companion diagnostic test</i>	21
Figura 4 Codesenvolvimento fármaco- <i>companion diagnostic</i>	21
Figura 5 Tipos de prototipagem rápida	25
Figura 6 Visão geral da impressão 3D de dispositivos médicos	26
Figura 7 Formas complexas impressas em 3D.....	26
Figura 8 Aplicações da impressão 3D.....	27
Figura 9 Implante craniano impresso 3D	33
Figura 10 Mandíbula	34
Figura 11 Implante espinhal impresso 3D	35

Índice de tabelas

Tabela 1 Exemplos de dispositivos médicos consoante a classe de risco	15
Tabela 2 Exemplos de <i>Companion Diagnostic Tests</i> para medicamentos.....	20
Tabela 3 Exemplos de <i>Companion Diagnostics Tests</i>	23
Tabela 4 Benefícios da impressão 3D	28

1. Introdução

A medicina tem vindo a sofrer alterações no que diz respeito ao seu foco e tem vindo a evoluir ao longo das últimas décadas.

A medicina “convencional” divide os indivíduos em grupos, de acordo com doenças específicas, mas tendo em conta apenas a informação clínica do doente, ou seja, limita-se ao estadio da doença, sendo definida uma estratégia uniforme de prevenção ou tratamento da doença para cada grupo de pessoas, sem ter em conta as diferenças individuais (1). Com todas as descobertas que têm sido feitas, com todos os estudos que se têm vindo a desenvolver e com todos os avanços registados, tem se começado a apostar numa medicina personalizada, conceito esse que se tem tornado cada vez mais popular (2).

A medicina personalizada começou a ser abordada no final dos anos 90 até ao início dos anos 2000, altura em que se conseguiu a primeira sequenciação do genoma humano, estando atualmente a adquirir maior destaque graças ao desenvolvimento de novas tecnologias (3).

A medicina personalizada pode ser entendida como o modelo atual de prática médica que abrange tanto a caracterização fenotípica como genotípica do indivíduo. Isto é, engloba dados sociodemográficos, ambientais, do estilo de vida, informação clínica e perfil genético, com o objetivo de avaliar a predisposição individual para uma doença e para definir estratégias preventivas e terapêuticas para cada pessoa (4,5).

A medicina personalizada tem assim como pilares o desenvolvimento de estratégias personalizadas para a prevenção de problemas de saúde, a aplicação de estratégias para a deteção precoce de doenças e o tratamento personalizado do indivíduo com doença seja através da utilização de medicamentos personalizados ou através da aplicação e uso de dispositivos médicos personalizados (6). Entenda-se por dispositivos médicos personalizados qualquer tipo de dispositivos que são destinados a um doente em particular, que podem ser dispositivos médicos específicos para um doente/feitos por medida ou adaptáveis (7).

Posto isto, é ainda importante referir que a medicina personalizada apresenta vários benefícios nomeadamente o desenvolvimento de novas estratégias preventivas, possibilidade de uma melhoria dos cuidados de saúde e da situação médica, o aumento da eficácia terapêutica com custos reduzidos, uma vez que se está a apostar no tratamento certo para determinada pessoa. É uma nova visão da medicina permitindo ultrapassar as dificuldades existentes no diagnóstico e tratamento das doenças, relacionadas com a complexidade do corpo humano (3).

No desenvolvimento e aplicação de uma medicina mais personalizada está implícito a aplicação de tecnologias que vão permitir a avaliação personalizada do indivíduo, a aplicação de terapias direcionadas de acordo com o perfil molecular do indivíduo, a utilização de medicamentos personalizados e também o uso de dispositivos médicos específicos (3).

Tal como a medicina personalizada tem vindo a ganhar ênfase também a indústria dos dispositivos médicos evoluiu muito ao longo dos últimos anos, sendo uma área que tem vindo a crescer o que tem resultado numa larga variedade de dispositivos novos com inúmeras funções e com presença no dia-a-dia das pessoas, nas mais variadas faixas etárias.

Uma vez que os dispositivos médicos estão presentes ao longo de toda a vida de um indivíduo podem ter um elevado contributo na medicina personalizada uma vez que possuem várias funções como, por exemplo, poderem ser usados tanto para diagnóstico como para tratamento de uma condição de saúde ou outra finalidade, logo vão colaborar para a evolução da medicina personalizada.

Graças a todas as inovações tecnológicas que têm surgido e cada vez mais se estar a apostar no fabrico de dispositivos médicos, tem-se vindo a estudar e desenvolver a possibilidade de os produzir através da impressão tridimensional, o que vai permitir aumentar a sua produção e também vai possibilitar a sua personalização.

A impressão tridimensional é um processo que surgiu nos anos 80 do século XX, e que permite o fabrico de peças simples ou complexas e protótipos através da deposição sucessiva de materiais em camadas finas, a partir de um modelo digital (8).

O uso desta tecnologia tem aumentado e tem-se explorado hipóteses para aumentar o leque de materiais, condições e características da impressão e esses estudos têm contribuído também para uma maior precisão na impressão dos produtos.

2. Objetivos

A presente monografia tem como principal objetivo analisar como é que os dispositivos médicos podem contribuir para uma medicina personalizada. Para tal, são abordados diferentes tópicos, designadamente, o que é a medicina personalizada e a sua importância, os dispositivos médicos, a grande variedade existente e a sua importância e como é que estes estão a contribuir para a expansão da medicina personalizada.

3. Métodos de Pesquisa

Para a elaboração da presente monografia, realizou-se inicialmente a pesquisa de informação pertinente acerca de dispositivos médicos e medicina personalizada no geral, através do motor de busca *Google Scholar* (<https://scholar.google.pt/>) e outras plataformas online como o *Medtech* (<https://www.medtecheurope.org/>), o *Twitter* (<https://twitter.com/>) e a plataforma *Apormed* (<https://www.apormed.pt/>).

O passo seguinte para obtenção de mais informação credível sobre o tema em estudo, foi continuar a pesquisa através das bases de dados *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), que permite livre acesso a citações e resumos de artigos de investigação em diversas áreas da Ciência, fidedignos e atualizados. Na referida base de dados procurou-se artigos recentes (essencialmente artigo a partir de 2014, havendo no entanto alguns mais antigos devido ao próprio tema do artigo) sobre estudos e investigações relacionados com o tema, utilizando-se diferentes palavras-chave designadamente: “dispositivos médicos”, “medicina personalizada”, “impressão 3D”, “*self care medical device*”, “*companion diagnostic tests*”, “dispositivos médicos personalizados”, “*custom prostheses*” tendo em conta as variedades linguísticas, e cruzando as mesmas. Os artigos foram selecionados de acordo com os objetivos da monografia através da leitura dos resumos.

4. Dispositivos Médicos

4.1. Definição

Os dispositivos médicos são importantes produtos de saúde, que englobam uma enorme variedade, para fins comuns aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar, tratar ou monitorizar uma doença. No entanto, estes dispositivos produzem principalmente efeitos através de meios físicos e mecânicos no corpo humano, sendo esta a característica que os distingue dos medicamentos (9,10).

Ou seja, segundo o Regulamento (UE) nº 2017/745 de 5 de Abril do Parlamento Europeu e do Conselho, que tem por objetivo garantir o bom funcionamento do mercado dos dispositivos médicos e definir padrões elevados de qualidade e segurança destes, os dispositivos médicos são qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, implante, reagente, material ou outro artigo, utilizado de forma isolada ou combinada, incluindo os suportes lógicos essenciais para o seu correto funcionamento, cuja principal ação pretendida no corpo humano não é alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos:

- diagnóstico, prevenção, controlo, previsão, tratamento ou atenuação de uma doença;
- diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou patológico;
- fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos;
- controlo ou suporte da concepção (11).

4.2. Classificação

Os dispositivos médicos já são utilizados desde há muitos séculos pois existem amostras de bisturis, talas, suportes para membros imobilizados, canadianas, entre outros que eram usados desde 7000 a.C. pela civilização egípcia, contudo, atualmente a indústria dos dispositivos médicos encontra-se em elevado crescimento existindo uma enorme variedade de dispositivos médicos, uma vez que estes estão presentes ao longo de toda a nossa vida (Figura 1) (12,13).

Os dispositivos médicos vão desde equipamentos básicos, como seringas, agulhas, a instrumentos cirúrgicos, próteses, *stents* coronários, cateteres, aparelhos de ressonância magnética, entre outros (14).

Devido a esta grande diversidade de tipos de dispositivos médicos surgiu a necessidade de agrupá-los e classificá-los, tendo em conta algumas características.



Figura 1 Dispositivos Médicos ao longo do ciclo de vida

Adaptado de: (12)

A classificação dos dispositivos médicos tem por base critérios, nomeadamente o fim a que se destina o dispositivo, o risco inerente à conceção e ao fabrico, a anatomia afetada pela utilização, o grau de invasão e a duração de utilização (11,15).

Tendo em conta estes critérios, os dispositivos médicos são divididos em diferentes grupos, nomeadamente, **classe I, classe I com função de medição, classe I estéril, classe IIa, classe IIb, classe III.** (11,15,16). Sendo que as classes se relacionam com o risco:

- classe I – dispositivos com um design e produção simples, com história de uso seguro e por isso são considerados de baixo risco;
- classe IIa – baixo/médio risco, uma vez que, inclui dispositivos que apresentam risco relativamente baixo, contudo estão incluídos dispositivos usados durante um curto ou longo período;
- classe IIb – médio/alto risco, inclui dispositivos médicos que constituem um risco para o seu utilizador relativamente elevado;
- classe III – inclui os dispositivos utilizados durante um longo intervalo de tempo e também os cirurgicamente invasivos, é a classe de alto risco (16,17).

Como exemplos de dispositivos médicos de classe I podemos referir as ligaduras e as meias de compressão; de classe I com função de medição, o medidor da pressão arterial e os termómetros digitais; de classe I estéril, as luvas de exame e os pensos estéreis; de classe IIa, luvas cirúrgicas e lancetas; de classe IIb, os sacos de sangue e as incubadoras; e de classe III, válvulas cardíacas, stents e próteses da anca; entre muitos outros que estão referidos na Tabela 1 (10).

Tabela 1 Exemplos de dispositivos médicos consoante a classe de risco **Adaptado de:** (10)

Classe	Exemplos
I	Pensos; algodão hidrófilo; canadianas; cadeira de rodas; seringas sem agulha; estetoscópio; fraldas para incontinência urinária; pulsos, joelheiras elásticas para fins médicos
IIa	Seringas com agulha; lentes de contacto; compressas; equipamento de tomografia e de ressonância magnética; pensos de gaze não impregnados com medicamentos
IIb	Filmes para raio-X; preservativos masculinos; material de penso para queimaduras graves; soluções de conforto para portadores de lentes de contacto; canetas de insulina
III	Próteses; DIU; implantes; equipamentos de hemodiálise; preservativos com espermicida

Existe uma enorme diversidade, sendo que consoante aumenta o risco inerente ao dispositivo, o número de dispositivos diminui (Figura 2).

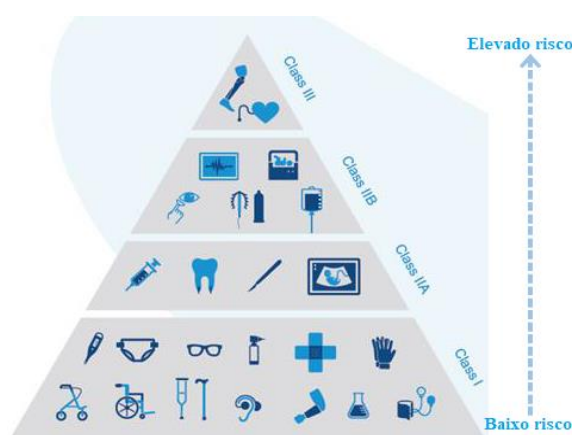


Figura 2 Diversidade e classificação dos dispositivos médicos

Adaptado de: (18)

Tendo em conta a duração de utilização os dispositivos são divididos em **temporários**, os que geralmente são reservados a ser empregues de forma contínua (menos de 60 minutos);

de curto prazo, os que são destinados a serem usados de forma contínua durante um intervalo de tempo compreendido entre 60 minutos a 30 dias; ou **de longo prazo**, destinados a ser utilizados continuamente por um tempo superior a 30 dias (11). Em relação ao grau de invasão, são agrupados em **não invasivos** e **invasivos**, consoante penetrem total ou parcialmente no corpo humano (11).

Os dispositivos médicos para além de estarem divididos consoante as classes de risco, estão também, de acordo com certas características, divididos em grupos nomeadamente em **dispositivos médicos ativos**, **dispositivos médicos implantáveis**, **dispositivos médicos implantáveis ativos**, **dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro***, **dispositivos médicos de uso único** e **dispositivos médicos feitos por medida** (9).

Os **dispositivos médicos ativos** são qualquer dispositivo médico cujo funcionamento depende uma fonte de energia elétrica, ou outra não produzida diretamente pelo corpo humano ou pela gravidade, e que atua por transformação dessa energia (11). Não são considerados como tal, os dispositivos destinados a transmitir energia ou substâncias entre um dispositivo médico ativo e o doente, sem qualquer alteração ativa e sendo que o software, por si só, é considerado um dispositivo médico ativo (11).

Os **dispositivos médicos implantáveis** são dispositivos designados a serem inseridos totalmente no corpo humano, ou a substituir uma superfície epitelial ou superfície do olho através de uma cirurgia e que se destinem a ser mantidos no local após a intervenção (11). Os dispositivos médicos destinados a serem introduzidos parcialmente no corpo humano, através de uma intervenção cirúrgica, e aí se manterem após a cirurgia por um período de, pelo menos, 30 dias, são também considerados dispositivos implantáveis (11).

Assim, os **dispositivos médicos implantáveis ativos** são qualquer dispositivo médico ativo que seja criado para ser total ou parcialmente introduzido através de uma cirurgia ou intervenção médica no corpo humano ou num orifício natural, e destinado a ficar implantado (11).

Os **dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*** consistem num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, conjunto, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema, utilizado isolada ou conjuntamente, designado pelo fabricante a ser usado *in vitro* para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objetivo de alcançar informações respeitantes ao estado

fisiológico ou patológico, a anomalias congénitas, à determinação da segurança e compatibilidade com potenciais recetores e ao controlo de medidas terapêuticas (15,18).

Um outro grupo são os **dispositivos médicos de uso único** que incluem os dispositivos designados pelo fabricante para serem utilizados uma só vez num só doente (11).

E por fim, os **dispositivos médicos feitos por medida** incluem todos os dispositivos produzidos de forma específica e de acordo com uma prescrição médica, sob responsabilidade de um prescritor, e com indicação de características de conceção próprias, que se destine a ser utilizado exclusivamente num determinado doente, não sendo por isso considerados neste grupo os dispositivos produzidos de acordo com métodos de produção contínua ou em série, que careçam de ajuste para cumprirem com os requisitos específicos do médico (11).

5. Medicina personalizada

Ao longo dos anos tem-se verificado vários avanços relacionados com a ciência médica que têm transformado o modo como a medicina é praticada e têm conduzido a uma progressão natural da boa prática clínica (19,20).

Com o passar do tempo e com o aumento do conhecimento percebeu-se que os doentes não devem receber todos o mesmo tratamento apenas pelo facto de terem a mesma doença, uma vez que, frequentemente as pessoas não respondem da mesma forma necessitando de cuidados de saúde individualizados (3). Deste modo, a medicina personalizada começou a ganhar destaque (3).

Anteriormente à medicina personalizada, era usado o mesmo tratamento para várias pessoas que possuísem doenças com características semelhantes, atualmente está-se cada vez mais a apostar na particularização e individualização dos cuidados de saúde, com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida e potenciar as vantagens da prática médica (21,22).

Hipócrates, considerado pai da Medicina, afirmou “*é mais importante saber que pessoa tem a doença, do que tipo de doença tem uma pessoa*” e a medicina personalizada foca-se em tratar doentes e não doenças (23–25). Como tal, a medicina personalizada é um conceito inovador, amplo e em evolução: “*Estamos numa nova era das ciências da vida e a verdade dessa afirmação pode ser vista em diversos campos, desde a imagem médica, novos medicamentos biológicos, ...Mas em nenhuma área de investigação é maior o potencial de desenvolvimento que o da medicina personalizada*” (Barack Obama) (25,26).

A ideia base da medicina personalizada é usar e promover os cuidados de saúde corretos ao doente certo, através da recolha de informações específicas do doente, pretendendo assim individualizar o atendimento do doente durante todo o processo (da doença à saúde) e obter consequentemente um melhor resultado do tratamento (24,25,27).

A recolha de informações do doente tem como objetivo a personalização dos cuidados de saúde, pois uma vez que, as pessoas possuem características particulares e diferentes a nível molecular, fisiológico, anatómico e comportamental precisam de receber cuidados de saúde diferenciados, tanto a nível de medicamentos, de intervenções cirúrgicas como de dispositivos médicos (6,23).

A medicina personalizada é uma abordagem que consiste em redefinir subtipos de doenças e biomarcadores para adaptar as terapias a subgrupos de doentes com base na probabilidade de responder à terapia ou no risco de eventuais efeitos adversos (19,26,27).

A adaptação do tratamento médico às características individuais de cada doente não significa literalmente criar fármacos ou dispositivos médicos que sejam exclusivos para um doente, mas sim agrupar os indivíduos em subpopulações que diferem na sua suscetibilidade a uma determinada doença ou na sua resposta a um tratamento específico (3,28).

Deste modo, intervenções preventivas ou terapêuticas podem ser concentradas naqueles que serão beneficiados evitando assim efeitos colaterais para aqueles que não o seriam (19,28).

Graças a todos estes aspetos a medicina personalizada contribui para melhoria dos tratamentos através da eliminação do método de tentativa e erro, diminuição de efeitos secundários, maior sucesso terapêutico e diminuição de custos na saúde (21,27).

Para além destas vantagens, a medicina personalizada permite uma maior eficiência e gera um maior espectro de oportunidades de novos produtos (3).

Concluindo, reiterar que a medicina personalizada baseia-se em testes genéticos, fármacos “direcionados”/sistemas de entrega de fármacos, dispositivos médicos personalizados, entre outros (6,23,29). Referir que quando se fala em dispositivos médicos personalizados, ou seja, dispositivos que são destinados a um doente em particular incluem-se dispositivos médicos específicos/feitos por medida, mas também dispositivos médicos adaptáveis (7).

Vários são os exemplos de dispositivos médicos com impacto no crescimento e evolução de uma medicina cada vez mais personalizada. Pela sua pertinência, selecionou-se

para desenvolvimento dois exemplos de dispositivos que têm contribuído significativamente para uma medicina personalizada, designadamente: i) *companion diagnostic tests* e ii) dispositivos obtidos por impressão 3D que serão referidos com maior detalhe.

5.1. *Companion diagnostic tests*

A medicina personalizada exige a divisão do doente de acordo com algumas características, identificando doentes-alvo com maior probabilidade de beneficiarem da terapêutica. Deste modo surgiu o interesse pelos *companion diagnostic tests* (30).

Os *companion diagnostic tests* podem também ser definidos como testes de seleção terapêutica (18). São, na sua maioria, dispositivos médicos *in vitro* que fornecem informação essencial para o uso eficaz e seguro do medicamento (31,32). Estes, assinalam os doentes que podem beneficiar de um certo medicamento, os que não beneficiam e os que podem ser prejudicados.

Segundo o Regulamento (UE) nº 2017/746 de 5 de Abril do Parlamento Europeu e do Conselho, os *companion diagnostics* são dispositivos fundamentais para o uso seguro e eficaz de um medicamento correspondente (18). Têm a capacidade de:

- identificar os doentes com maior probabilidade de beneficiarem de certo medicamento específico;
- identificar os doentes que possuem risco de sofrerem de reações adversas graves ou muito grave devido ao uso de determinado medicamento;
- monitorizar a resposta ao tratamento realizado com determinado produto terapêutico de modo a ajustar o tratamento (horário, doses, ...) para alcançar maior segurança ou eficácia;
- identificar doentes na população para os quais o medicamento foi corretamente estudado e considerado seguro e eficaz, isto é, não há informações sobre segurança e eficácia em qualquer outra população (18,32,33).

Deste modo, segundo este regulamento, os *companion diagnostics* podem ser usados tanto para prever resultados quanto à segurança e à eficácia e também para monitorizar a resposta (18,34).

A maioria dos *companion diagnostic tests* são dispositivos médicos de classe C, médio/alto risco (18,34). É importante mencionar que quanto maior o risco mais exigente é a supervisão do fabricante e das autoridades e que no caso da classe C está implícito o

envolvimento total das entidades autorizadas no processo de avaliação desses *companion diagnostics*, nomeadamente o controlo por parte dos organismos notificados (35).

O uso dos *companion diagnostic tests* com fins terapêuticos começou em 1998, com o desenvolvimento e aprovação do trastuzumab (Herceptin®, Roche / Genentech), um medicamento usado no tratamento do cancro da mama avançado positivo para HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2*). Tal medicamento tem como função a inibição da produção de uma proteína presente em quantidades anormalmente altas, em cerca de 35% dos casos. O *companion diagnostic test* desenvolvido foi um ensaio de imunohistoquímica (HercepTest™, Dako) que pesquisa e avalia níveis específicos da proteína HER2 ou cópias adicionais do gene HER2 no tumor da doente, o que indicará que o medicamento pode ser eficaz no tratamento (36,37).

Após esta descoberta o interesse nos *companion diagnostic tests* tem vindo a aumentar, tanto a nível da investigação como da produção destes dispositivos e atualmente chega a acontecer existirem vários *companion diagnostics* aprovados pela FDA para tratamentos com o mesmo fármaco (Tabela 2) (31).

Tabela 2 Exemplos de *Companion Diagnostic Tests* para medicamentos **Adaptado de:** (31)

Medicamento (nome comercial/ princípio ativo)	Nome do <i>Companion Diagnostic Test</i>
Rubraca® / rucaparib	<ul style="list-style-type: none"> • BRACAnalysis CDx • FoundationOne CDx • Foundation Focus CDx BRCA Assay
Iressa® / gefitinib	<ul style="list-style-type: none"> • cobas EGFR Mutation Test v2 • therascreen EGFR RGQ PCR kit • Foundation One CDx • Oncomine Dx Target Test
Herceptin® / trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • INFORM HER-2/neu • PathVysion Her-2 DNA Probe kit • Insite Her-2/neu KIT • HER2 CISH pharmDx kit • HercepTest

O interesse crescente neste tipo de testes deve-se ao facto de estes contribuírem para o aumento significativo do sucesso clínico dos medicamentos e por contribuírem para a medicina personalizada, conceito que possui cada vez maior relevância e importância quando se aborda a nova forma de cuidados de saúde (31). Esse crescimento vê-se tanto a nível da aprovação pela FDA como pela EMA (Figura 3) (38).



Figura 3 Fármacos aprovados com *companion diagnostic test*

Adaptado de: (38)

A produção dos *companion diagnostic tests* assenta no modelo de codesenvolvimento do fármaco e do teste de seleção terapêutica, em que existe interdependência do fármaco e do teste sendo o teste elaborado ao mesmo tempo que o medicamento (Figura 4) (34). O êxito do projeto de codesenvolvimento depende da força da hipótese do biomarcador, ou seja, é preciso uma completa compreensão molecular da doença e dos mecanismos de ação do fármaco (34).



Figura 4 Codesenvolvimento fármaco-*companion diagnostic*

Adaptado de: (34)

No momento em que as hipóteses pareçam promissoras o ensaio é submetido a validação analítica interna (34,39). Nessa fase deve ser provado que o teste mede com precisão e credibilidade o biomarcador que foi escolhido (34,39). Deve também ser sujeito a validação analítica externa, ou seja, analisada e comprovada a sua reprodutibilidade (34,39).

Neste modelo de desenvolvimento fármaco-teste, a fase III do desenvolvimento não é usada só para demonstrar segurança e eficácia do medicamento, mas também para avaliar e validar clinicamente o *companion diagnostic test*, de modo a demonstrar que o ensaio consegue prever o resultado do tratamento nos doentes (34,39).

O desenvolvimento de um *companion diagnostic test* em paralelo com uma nova terapêutica é um grande desafio, no entanto, o valor que acarreta comprovar a eficácia do tratamento através destes testes é ainda maior (30).

Este é um método de desenvolvimento usado, no entanto, apenas uma parte das combinações medicamento-*companion diagnostic test* tiveram aprovação em simultâneo (38).

As autoridades reguladoras exigem que um dispositivo médico *in vitro* de *companion diagnostic* esteja estabelecido na rotulagem da terapêutica, no entanto o rótulo não especifica qual o dispositivo específico que deve ser usado (35).

Os *companion diagnostics tests* têm características preditivas ou seletivas e devem ser desenvolvidos de modo a possuir alguns requisitos de extrema importância, nomeadamente, possuírem validade analítica e clínica elevada, sensibilidade e especificidade apropriadas e de modo a que os resultados falsos-positivos e falsos-negativos sejam evitados (34,35). Tal aspeto é essencial uma vez que um resultado falso-positivo poderia conduzir ao tratamento com um medicamento, o qual não seria benéfico e poderia colocar o doente em risco devido aos potenciais efeitos colaterais, tornando-se assim um tratamento ineficaz (34). Já um resultado falso-negativo poderia atrasar a utilização de um tratamento potencialmente benéfico e assim colocar também o doente em risco (34).

Um ensaio de *companion diagnostic* apenas será vantajoso se fornecer informações que ajudem a diferenciar os doentes que provavelmente irão responder e os que não irão responder (34).

O desenvolvimento e uso dos *companion diagnostics tests* juntamente com o medicamento correspondente teve um aumento também devido à compreensão dos mecanismos moleculares do cancro, tendo-se expandido notavelmente nos últimos 10 a 20 anos levando a um desenvolvimento em série de novos medicamentos e novos testes (34,40,41).

Assim, uma das áreas em que os *companion diagnostics tests* têm maior importância é a da oncologia, uma vez que aí o diagnóstico e intervenção precoces e corretos são cruciais para

o sucesso do tratamento do cancro (41) (Tabela 3). No entanto, outras áreas terapêuticas estão a começar a apostar nestes testes, incluindo a fibrose cística e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), e já existem alguns medicamentos que foram aprovados com *companion diagnostic tests* correspondentes incluídos na rotulagem:

- Kalydeco® (ivacaftor), para a fibrose cística, com o COBAS 4800 BRAF V600®
- Selzentry® (maraviroc), para o HIV, em conjunto com o Trofile®, um ensaio de tropismo de co-recetor do HIV (38).

Tabela 3 Exemplos de *Companion Diagnostics Tests* Adaptado de: (31)

Nome do <i>Companion Diagnostic Test</i>	Fabricante	<u>Patologia:</u> Medicamento (nome comercial/ princípio ativo)	NPDM*
<i>cobas EGFR Mutation Test v2</i>	Roche Diagnostics GmbH	<u>Cancro do pulmão de células não pequenas (tecido e plasma):</u> Tarceva (erlotinib) - Tagrisso (osimertinib) Iressa (gefitinib)	Testes para alterações genéticas ou cromossómicas adquiridas outros
<i>cobas KRAS Mutation Test</i>	Roche Diagnostics GmbH	<u>Cancro colorretal:</u> Erbitux (cetuximab) Vectibix (panitumumab)	K-RAS
<i>INFORM HER-2 / neu</i>	Ventana Medical Systems Inc.	<u>Cancro da mama:</u> Herceptin (trastuzumab)	Antissoros primários para imunohistologia
<i>INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail</i>	Roche Diagnostics GmbH	<u>Cancro da mama:</u> Herceptin (trastuzumab)	Reagentes de hibridização do DNA <i>in situ</i>

*NPDM: Nomenclatura Portuguesa do Dispositivo Médico

Concluindo, o uso dos *companion diagnostics tests* juntamente com os fármacos confere maior potencial para os doentes, os médicos e também para a economia da saúde, no entanto, disto resulta uma maior complexidade no desenvolvimento, regulamentação e comercialização das terapêuticas o que pode conduzir a um acesso limitado aos doentes desses produtos inovadores (35).

5.2. Impressão Tridimensional (3D)

5.2.1. Enquadramento e fundamento teórico da impressão 3D

A medicina personalizada tem conduzido a inúmeras mudanças no setor da saúde, não só pela aposta no estudo e utilização dos *companion diagnostic tests* como também pelo elevado interesse noutros tipos de dispositivos médicos e produtos farmacêuticos personalizados. Uma técnica que ganhou importância e se expandiu devido a este interesse foi a impressão 3D (42).

Charles Hull inventou a impressão 3D, na década de 80 do século XX, como um método de prototipagem rápida, associado ao fabrico por camadas, ou seja, baseia-se na conceção rápida de um protótipo físico do produto final através da deposição de materiais em camadas sucessivas, a partir de um modelo digital (8,43,44).

Com o passar dos anos, esta técnica tem sofrido avanços e atualmente é possível obter artigos muito idênticos ao produto final em vez de meros protótipos, uma vez que este processo se baseia na adição de material camada a camada até se formar o objeto 3D, ou seja, trata-se de um processo de fabrico aditivo ao contrário dos processos subtrativos (Figura 5) (43,44).

Os processos subtrativos foram os primeiros a surgir e são ainda os mais comuns em máquinas tradicionais. Nestes métodos é retirado material para fabricar o produto final, ou seja, o material vai sendo retirado de um bloco, como se este fosse esculpido. O resultado é um objeto que resulta de uma quantidade de material realmente útil muito inferior à quantidade inicial. Deste modo tem como desvantagens o tempo, energia e material que são consumidos e desperdiçados. Já os processos aditivos foram os seguintes a surgir. Nestes o material solicitado para o fabrico é inserido na quantidade necessária para a produção do objeto, uma vez que vai sendo inserido camada a camada consoante vai decorrendo o processo. Têm como vantagem a redução do desperdício de material e o facto de ser um processo mais económico, tanto a nível de material como também de tempo e energia usada (43).

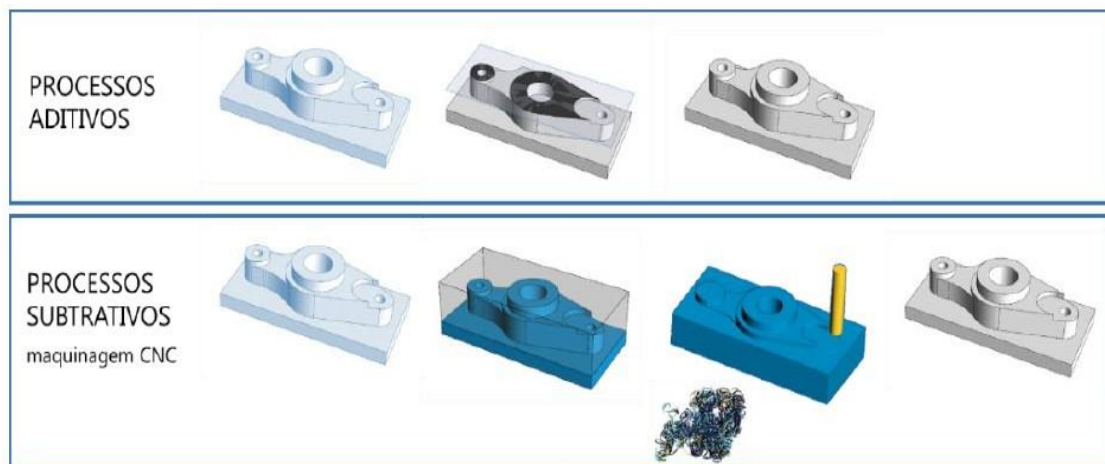


Figura 5 Tipos de prototipagem rápida

Adaptado de: (43)

O fabrico aditivo implica um “modelo tridimensional de desenho assistido por computador” (*Computer Aided Design* -CAD), esse modelo é exportado em formato de arquivo de estereolitografia (.stl), método detalhado de impressão 3D (44,45).

O modelo físico tridimensional pode ser conseguido através de um *software* específico ou através de *scanners* tridimensionais (44). O arquivo CAD vai determinar a geometria e o tamanho das peças a serem impressas, ou seja, a impressora 3D vai primeiramente construir a base do objeto a imprimir, através das orientações do arquivo CAD, mexendo a cabeça de impressão ao longo do plano x-y, e posteriormente vai mover-se a cabeça de impressão ao longo do plano z para a impressão vertical, camada por camada (45–47). O arquivo .stl vai definir as coordenadas dos triângulos que conjuntamente formam a superfície 3D delineada (Figura 6) (45,47).

Assim, o objeto final é conseguido esculpindo a matéria prima de acordo com o modelo, através do uso de diferentes ferramentas mecânicas, sendo que cada camada deve solidificar antes da deposição da camada seguinte (44,45). A adição das matérias-primas e solidificação das camadas é feita de forma automatizada (48).

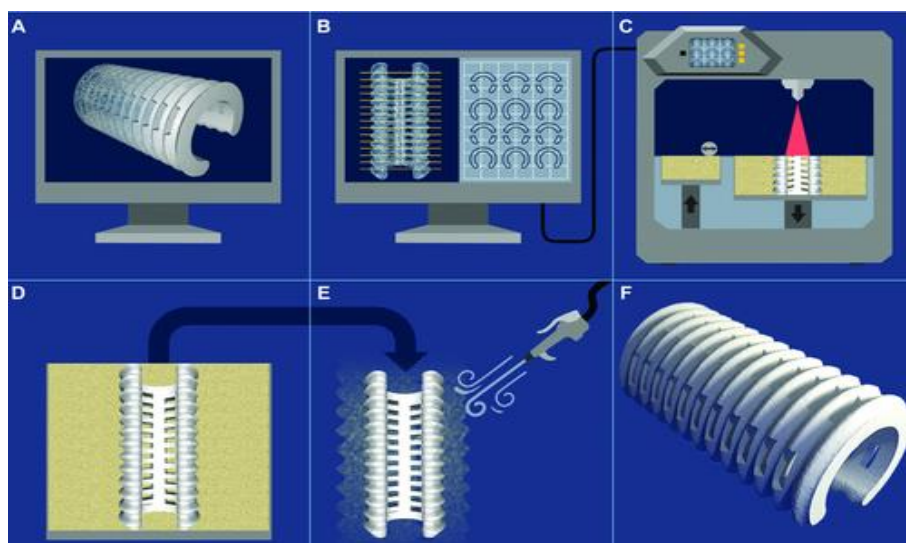


Figura 6 Visão geral da impressão 3D de dispositivos médicos **Adaptado de:** (49)

- (A) O design do dispositivo médico é criado para as necessidades do utilizador através do software CAD e exportado como arquivo de estereolitografia (.STL).
- (B) O formato .stl é “cortado” em camadas (à esquerda) e colocado na plataforma de criação virtual (direita) usando o *software* da impressora 3D.
- (C) A estrutura é exportada para a impressora 3D e formada ao depositar o material “fatia-a-fatia” até que o modelo final seja criado.
- (D) Para muitos processos de impressão 3D, o dispositivo concluído é enterrado dentro de uma bacia de substrato de construção ou pó. O dispositivo concluído é retirado do substrato e extraído.
- (E) O dispositivo concluído é então limpo para remover o substrato residual, geralmente por jato de ar ou através de jato de água.
- (F) O dispositivo médico final limpo está pronto para esterilização, se necessário

Deste modo, pode referir-se que a impressão 3D pode ser utilizada para produzir protótipos, peças simples, mas também peças altamente complexas sem recurso a moldes de injeção (Figura 7).

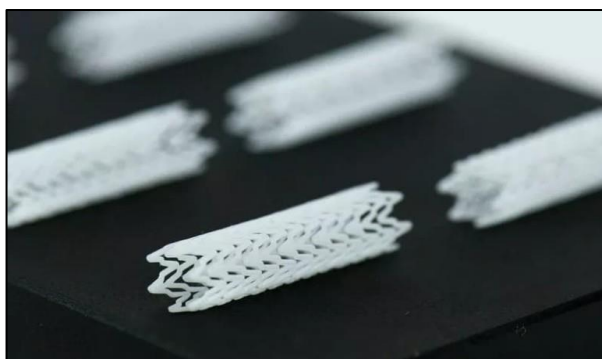


Figura 7 Formas complexas impressas em 3D

Adaptado de: (49)

Desta forma, pode assim ser empregue nas mais variadas áreas nomeadamente na engenharia, na arquitetura e na medicina (Figura 8) (43,44).

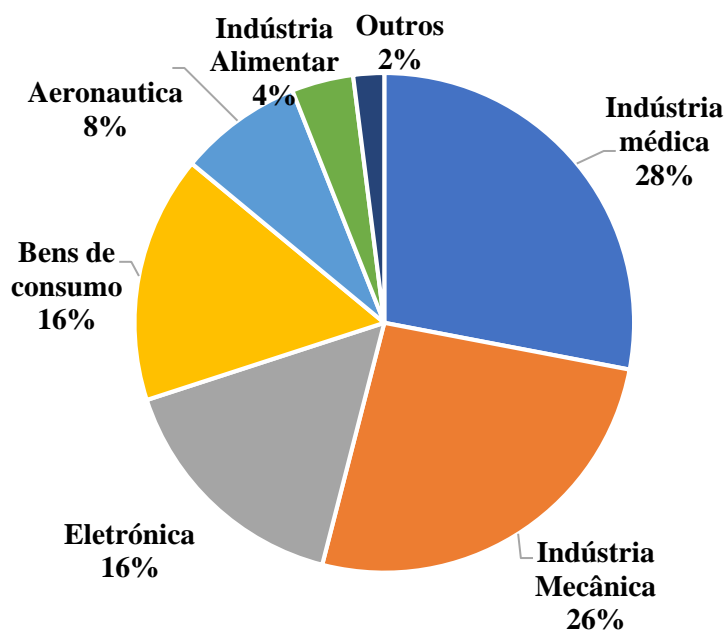


Figura 8 Aplicações da impressão 3D

Adaptado de: (49)

A impressão 3D trouxe inúmeras vantagens uma vez que veio permitir encurtar o tempo de fabrico e consequentemente aumento da produtividade, e permitir a criação de novos produtos, produtos personalizados e diminuir os custos relacionados com falhas no fabrico e investimento em moldes (46,49).

Os custos relacionados com o projeto são invariáveis para qualquer quantidade, sendo que apenas o custo do material é que se altera (43). O fabrico de pequenos lotes ou de uma dose única utilizando a impressão 3D pode ser considerado custo-efetivo, comparado com o fabrico através das técnicas mais tradicionais, sendo estas custo-efetivas quando se pensa em grandes lotes da mesma forma farmacêutica (50,51)

É um método automático, seguro, em que apenas é necessária uma única operação para obter uma peça e pode-se processar 24 horas por dia (43). É um método que possui um elevado grau de precisão, entre muitas outras características benéficas (Tabela 4) (43,49). Devido à natureza aditiva do processo consegue-se o fabrico de produtos tendo a menor produção de resíduos possível (52,53).

Tabela 4 Benefícios da impressão 3D **Adaptado de:** (43,49)

Vantagens
Tecnologia económica
Boa relação custo-efetividade
Produtos personalizados
Fabrico automático
Melhor gestão financeira
Facilidade de projetar e modificar produtos
Boa resolução e precisão

Apesar de todos estes benefícios a impressão 3D apresenta também desvantagens, designadamente uma gama de materiais limitada, embora se tenha observado um crescimento acelerado de novas soluções; o custo, uma vez que a diferença de preço entre o fabrico aditivo e outras tecnologias de produção é significativa; o elevado custo dos equipamentos; a necessidade de um *software* específico (54).

Referir que a impressão 3D permite aumentar a personalização do produto final (43,44). Este aspeto tem extrema importância no setor da Saúde, uma vez que, tal como já foi mencionado, nos dias atuais, tem-se vindo a apostar cada vez mais na medicina personalizada, sendo a impressão 3D uma tecnologia que pode contribuir para esta aposta de personalização da terapêutica e dos dispositivos, através da impressão de dispositivos com composição, estrutura e personalização únicas (42,55,56).

Um outro grande avanço que se constatou, tal como já foi referido, foi a ampliação de materiais passíveis de ser utilizados para produzir produtos (44). Entre a variedade estão polímeros, ceras e laminados à base de papel, plásticos, cerâmicas, hidrogéis, metais, borracha, pós (por exemplo substâncias ativas), areia, fibra de vidro ou de carbono, compósitos, entre outros, sendo que a seleção do material depende do processo de impressão 3D selecionado e do objeto a imprimir (forma que se pretende obter, função e custo associado) (43,57).

As matérias-primas podem ser processadas em grânulos, filamentos ou soluções aglutinantes para facilitar o processo de impressão (45,49).

5.2.2. Métodos para impressão 3D

Existem vários processos de impressão 3D e como tal todos apresentam vantagens e desvantagens(46). Sendo que a seleção do método depende de qual vai ser o objeto a imprimir e qual a sua aplicação final e da seleção de materiais a usar (46).

Exemplos de métodos de produção com processo aditivo são: *VAT photopolimerization*, *Powder Bed Fusion*, *Binder Jetting*, *Material Jetting*, *Sheet Lamination*, *Material Extrusion* e *Directed Energy Deposition*. Existem também processos de fabrico híbridos que englobam fabrico aditivo e subtrativo num único aparelho, sendo esta uma tendência muito atual (44).

Apesar da diversidade de tipos de fabrico aditivo, o método dominante e mais vulgarmente associado à impressão 3D é a extrusão de material (44). Este método de fabrico pressupõe a existência de um material na forma pastosa ao qual é aplicado uma diferença de pressão, de modo a que flua através de um bocal, idealmente a velocidade constante(44). À saída do bocal, o material deve estar num estado semissólido, isto é, suficientemente maleável para permitir a impressão e para aderir ao material adjacente já impresso, e suficientemente rígido para manter a forma (44). O modo mais comum de alterar o estado do material é através de uma fonte de calor, embora também se possa recorrer a uma reação química, utilizando um solvente apropriado (44). A versatilidade destes sistemas, quer pela diversidade de materiais com que é possível produzir objetos, quer pela simplificação do processo de fabrico de geometrias complexas, significa que podem ser utilizados nas mais diversas áreas (44).

Tal como já foi referido a impressão 3D está cada vez mais a ser utilizada na indústria médica e com o progresso tecnológico no setor da Saúde este processo pode ser usado para o fabrico de dispositivos médicos, implantes, órgãos artificiais e até mesmo impressão de medicamentos (43).

As três tecnologias de impressão 3D mais utilizadas em aplicações médicas são: sinterização seletiva a laser (SLS), impressão térmica a jato de tinta (TIJ) e modelagem por deposição por fusão (*Fuse Deposition Modeling*, FDM) (46,58).

5.2.2.1. Sinterização Seletiva a Laser

As impressoras do tipo SLS são as mais versáteis a nível de materiais passíveis de ser usados, sendo os mais comuns o plástico, as cerâmicas e os metais, sob a forma de pó (59).

Comparando com as impressoras de fusão, em que a matéria-prima é fornecida por filamentos plásticos, neste caso usa-se material em pó ultrafino para imprimir os objetos (59,60). A partir da informação que advém do sistema CAD, o pó é atingido por radiação laser de alta potência que molda a forma do objeto nas partículas de pó, através do aquecimento do material até ao seu ponto de fusão ou acima da temperatura de transição vítrea (59–61). Posteriormente uma nova camada de pó é depositada e o processo repete-se, imprimindo cada camada, uma por uma, para produzir o objeto no seu todo (59). O pó solto não ligado é removido após o objeto estar acabado (60).

Este tipo de impressão oferece a maior resolução devido à exatidão da própria segmentação a laser, sendo o grau de detalhe limitado apenas pela precisão do laser e pelo quão fino o pó é, sendo por isso possível criar objetos bastante detalhados e delicados (46,59).

5.2.2.2. Impressão térmica a jato de tinta

A impressão a jato de tinta é uma técnica “sem contato” que usa tecnologia térmica, eletromagnética ou piezoelétrica para depositar pequeníssimas gotículas de “tinta” (tinta real ou outros materiais) numa superfície, de acordo com as instruções digitais (58).

Nestas impressoras, o aquecimento da cabeça de impressão cria pequenas bolhas de ar que colapsam, criando pulsos de pressão que ejetam gotas de tinta dos bocais em volumes de 10 a 150 picolitros, sendo que o tamanho das gotas pode variar ao ajustar o gradiente de temperatura aplicado, a frequência de pulso e a viscosidade da “tinta” (58). O líquido é normalmente vaporizado em microbolhas por um orifício eletricamente aquecido ou por um atuador piezoelétrico saindo então como gotículas (59). Ou seja, no interior do reservatório de “tinta” presente uma resistência que, ao receber os pulsos elétricos, aquece, formando bolhas de vapor. Ao rebentar, as bolhas promovem a expulsão da tinta para o substrato, resultando na primeira camada do processo térmico. As outras camadas de tinta formam-se sucessivamente, até obtenção do objeto final. No fenómeno de impressão piezoelétrica as gotas de “tinta” são formadas quando é aplicada uma pressão mecânica em materiais como cerâmica ou cristal,

produzindo energia elétrica, finalizando o processo com a ejeção de tinta através do bocal de ejeção (59).

Esta tecnologia é especialmente auspiciosa para uso em engenharia de tecidos e medicina regenerativa (58). Devido à sua precisão digital, alta resolução e versatilidade, já tem vindo a ser aplicada na impressão 3D de tecidos e órgãos (*bioprinting*) e pode também ser ideal para outros usos inovadores como a veiculação de medicamentos (58,59).

5.2.2.3. Modelagem de Deposição Fundida

As impressoras tridimensionais mais económicas utilizam esta técnica. Uma impressora FDM usa uma cabeça de impressão semelhante a uma impressora a jato de tinta (46,62). No entanto, em vez de tinta, as esferas de plástico aquecido são libertadas da cabeça de impressão à medida que ela se move, construindo o objeto em camadas finas, ou seja, a modelagem de deposição fundida é a deposição de materiais termoplásticos fundidos através de cabeças de extrusão aquecidas, que possuem um orifício que permite um padrão de deposição característico (46,62). Na última etapa, a deposição do material numa superfície, permite solidificá-lo (63).

Os sistemas FDM recorrem a uma fonte de calor no ejetor para liquefazer o material, tipicamente um filamento de material polimérico, embora também existam sistemas que utilizam pó ou *pellets* (59). O polímero é expelido por um bocal na cabeça de impressão, que se movimenta de modo bidimensional, segundo os eixos das abcissas e ordenadas, de modo a formar uma secção transversal da peça pretendida (59). Essa cabeça de extrusão, funciona como um funil, na medida em que diminui a espessura dos filamentos para valores abaixo de 1 mm (59,62). Podem ser usadas mais do que uma cabeça de extrusão dependendo da complexidade e do custo da impressora FDM para aumentar a velocidade de fabrico do sólido e/ou para trabalhar com filamentos de diferentes cores. Terminada a secção, a cabeça de impressão eleva-se segundo o eixo das cotas, de modo a imprimir a camada seguinte (59,62). Certos aparelhos poderão ter, no entanto, cabeças de impressão que não se movimentam verticalmente, sendo a base onde assenta a peça que se desloca (59,60,62).

A maior vantagem da tecnologia FDM assenta nas propriedades mecânicas das peças produzidas, assim como na sua forma e no seu baixo custo para pequenas séries. A principal desvantagem reside na velocidade de fabrico, que é consideravelmente inferior à apresentada por outros tipos de sistemas de impressão 3D ou sistemas de fabrico convencionais (59,62).

5.2.3. Produção de dispositivos médicos por 3D

Como supracitado, cada vez mais se aposta nos cuidados de saúde personalizados. Neste seguimento, a introdução da impressão 3D no setor biomédico tem como objetivo central a produção de dispositivos médicos personalizados (42).

A impressão 3D pode ser usada no fabrico de instrumentos cirúrgicos, modelos anatómicos, próteses, entre outros dispositivos médicos (64). No seguimento do trabalho será referido a aplicação da impressão 3D para obtenção de próteses ortopédicas e dentárias uma vez que tem sido dos dispositivos onde se tem observado maior impacto da aplicação da impressão 3D (65).

Durante muitos anos, as próteses foram produzidas por técnicas convencionais num limitado número de tamanhos diferentes, o que fazia com que alguns doentes não fossem abrangidos pelos tamanhos comumente disponíveis (64). Tal método de fabrico reduzia os custos contudo conduzia a próteses inadequadas o que originava desconforto e redução da complacência e satisfação do doente (64,66). Atualmente já se começam a desenvolver próteses baseadas na anatomia do doente através da impressão 3D (64).

As próteses personalizadas impressas 3D normalmente permitem melhor ajuste e maior adaptação às necessidades do doente (64).

O primeiro passo na produção de implantes específicos assenta na geração de imagens detalhadas. Atualmente, usam-se técnicas de imagem como a tomografia computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) para alcançar esse objetivo (65,67).

As imagens que resultam dessas técnicas são armazenadas e convertidas em formato digital e posteriormente as imagens tridimensionais do objeto vão ser usadas para projetar os implantes (68). Com base na simetria da anatomia humana podem-se imitar imagens 3D dos ossos que poderão estar ausentes, de modo a facilitar o processamento mecânico convencional para fabricar próteses (65).

Assim sendo, a impressão 3D de próteses pode ter um elevado impacto na qualidade de vida de pessoas com algum membro ausente, ou que devido a alguma patologia resulte um defeito anatómico, pois muitas das vezes doentes com tumores ósseos primários ou doença metastática necessitam de implantes modulares para substituir o defeito cirúrgico (64,69). Cada vez mais se está a apostar no desenvolvimento e impressão 3D de diversos tipos de próteses e

próteses de diferentes partes do corpo. Neste sentido, vão já existindo alguns casos de próteses impressas 3D e a tendência é ir aumentando com o passar dos anos.

5.2.3.1. Crânio e maxilar

Na Holanda foi feita a reconstrução total do crânio e do maxilar, através da impressão 3D de implantes feitos por medida, fabricados por uma empresa holandesa (Figura 9) (70). Deste modo foi possível tratar uma deformação do lado esquerdo do crânio, devido a múltiplas cirurgias e reabsorção de órgãos transplantados (70).

A empresa produz implantes específicos para o doente que podem ser comercializados se o médico assim permitir (70).



Figura 9 Implante craniano impresso 3D

Adaptado de: (70)

Outro exemplo é a impressão 3D de um maxilar inferior completo personalizado (Figura 10). Tal prótese foi realizada para uma doente de 83 anos de idade que possuía uma infecção grave na mandíbula, o que conduziu a uma grave ferida no rosto. Deste modo a remoção cirúrgica de toda a mandíbula era necessária para curar a doente (70,71). A impressão da prótese foi realizada usando uma tecnologia com laser (70).

A impressão e aplicação da prótese permitiu à doente recuperar funções tais como respiração correta, fala e mastigação e também o aspeto estético, restabelecendo a articulação temporo-mandibular (70,71). O facto de ter sido impressa 3D permitiu que a prótese se ajustasse e adequasse de forma totalmente personalizada.

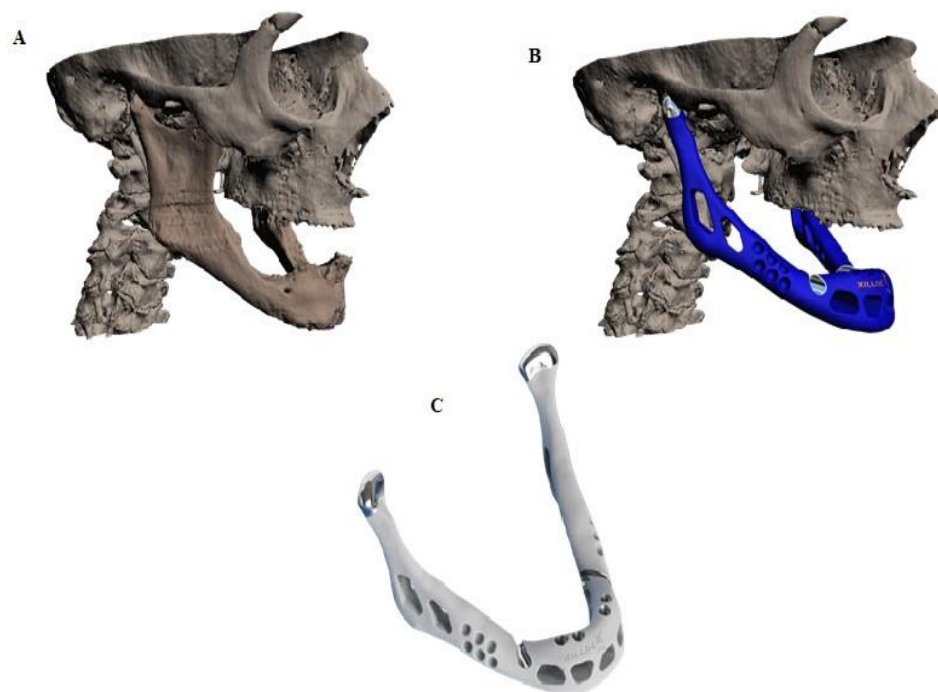


Figura 10 Mandíbula

Adaptado de: (71)

A: Imagem 3D gerada por computador das estruturas ósseas do paciente. A mandíbula *infetada* é de cor marrom

B: Imagem 3D gerada por computador do paciente com o desenho final do implante em azul

C: Implante impresso em 3D com revestimento ósseo artificial. As bordas dos nervos mandibulares e das cabeças condilares são altamente polidas. Locais de fixação para futuras superestruturas protéticas são visíveis.

5.2.3.2. Região cervical

A impressão 3D foi também já utilizada na reconstrução da região cervical. Um exemplo foi a substituição de um segmento de vértebras cervicais de um menino de 12 anos com um sarcoma C2 de *Ewing* que teve de ser removido, em que posteriormente foi utilizada a impressão 3D de um corpo vertebral personalizado para substituir o defeito entre C1 e C3 (72). Essa prótese foi feita utilizando liga de titânio (70,72) (Figura 11).

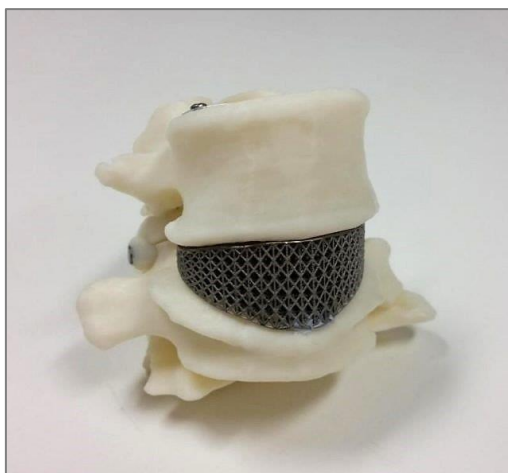


Figura 11 Implante espinhal impresso 3D

Adaptado de: (69)

Tal prótese completamente ajustada permitiu ao médico restaurar a estabilidade da coluna do doente (73). Este é um exemplo que demonstra como as próteses específicas para cada doente, impressas em 3D, contribuem para a promoção da medicina personalizada e como podem acarretar soluções personalizadas no caso de problemas raros, em que a recuperação da anatomia da pessoa é um fator determinante do prognóstico (72).

Um outro exemplo da aplicação da impressão 3D na coluna vertebral é o do caso de uma senhora de 65 anos que devido a artrose facetária no nível C1-C2 e presença de osteófito apresentava perda progressiva da rotação da coluna cervical e dores fortes. Após avaliação do caso, foi submetida a cirurgia para fusão posterior C1- C2 através do uso de um implante de fixação personalizado e impresso 3D que foi projetado com base na anatomia da doente através da integração das imagens da TAC com o CAD. O implante foi impresso como uma prótese de titânio poroso para contribuir para a osteointegração em redor do dispositivo de modo a estimular a atrodesse C1 e C2 devido a uma melhoria da interface osso-metal (74,75). Referir ainda que esta prótese permitiu o aumento da segurança do procedimento graças ao risco reduzido de comprometimento neurovascular (74).

5.2.3.3. Mãos, braços e pernas

As amputações mais comuns, pelas mais variadas razões implicam os membros superiores e inferiores. Deste modo, as próteses impressas mais comuns são as dos membros superiores e inferiores. Existem já várias empresas a utilizar a impressão 3D para realizar a produção das próteses. Tal tem extrema importância uma vez que vai permitir colmatar a

dificuldade de existirem apenas próteses em tamanhos *standard* e porque poderá permitir a personalização da prótese não só a nível de tamanho como também da escolha do material mais adequado para o estilo de vida da pessoa e para as funcionalidades desejadas.

6. Conclusão/ discussão de considerações futuras

Como se tem vindo a concluir pelo que foi supracitado, a alta variabilidade nos alelos dos genes humanos juntamente com a heterogeneidade dos padrões das doenças conduz à particularidade de cada caso patológico, o que requer uma abordagem mais direcionada do tratamento, ou seja, há a exigência de uma medicina personalizada desde que se conseguiu sequenciar o genoma humano (76,77).

O conceito de medicina personalizada, tal como se percebeu pela pesquisa efetuada, pode revolucionar completamente a saúde (76). Trata-se de um conceito que tem vindo a crescer muito devido ao objetivo de identificar o cuidado de saúde certo para o doente certo e devido ao objetivo de personalizar o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de doenças de acordo com a informação personalizada do indivíduo (76).

Para a implementação da medicina personalizada podem ser utilizadas várias estratégias e meios, nomeadamente a utilização dos dispositivos médicos.

A área dos dispositivos médicos é uma área em forte expansão devido à elevada importância e à forte presença dos dispositivos médicos no dia-a-dia das pessoas, sendo cada vez maior a variabilidade de tipos existentes e o grau de inovação presente nestes (12).

Dada a sua importância e, como já foi referido, este setor tem vindo a crescer e, como tal, tem-se vindo a apostar no desenvolvimento e na aplicação de técnicas recentes no desenvolvimento de dispositivos médicos.

Assim, tal como abordado anteriormente, a impressão 3D é a técnica que está no auge quando se aborda este tema. Esta tecnologia ganhou relevância devido a todas as vantagens já referidas e devido ao interesse crescente na medicina mais dirigida ao doente e mais estratificada.

Consequentemente surgiram os *companion diagnostic tests*, dispositivos médicos *in vitro*, de elevado valor no setor graças a todas as informações pertinentes que proporcionam (76).

Os *companion diagnostic tests* são fulcrais para a medicina personalizada, a fim de garantirem o desenvolvimento e a aplicação eficazes e seguros de um medicamento personalizado, numa população estratificada.

Os biomarcadores preditivos são importantes para fazer avaliações informadas de risco/benefício que sejam relevantes para doentes específicos. São úteis no contexto de pré-tratamento não só para indicar a terapia direcionada apropriada como para a previsão do prognóstico (77).

Vários têm sido os casos em que se refere a importância, valor e a necessidade dos *companion diagnostic tests* associados a um fármaco, nomeadamente, o uso de um *companion diagnostic test* para detetar a amplificação do HER-2/neu e assim identificar os doentes com maior probabilidade de responder ao trastuzumab em cancro da mama; o uso de um *companion diagnostic test* para identificar doentes com melanoma metastático, com a mutação V600E no gene BRAF, antes do tratamento com vemurafenib; entre outros. Em oncologia, os *companion diagnostic tests* podem servir para prever aspetos relacionados com a toxicidade ou com a eficácia que o tratamento vai ter (76).

Como se viu podem ser usados em diversas áreas, no entanto, não são fáceis de desenvolver.

O desenvolvimento é desafiante, uma vez que, ao codesenvolvimento *companion diagnostic*-fármaco estão associados desafios logísticos, financeiros e regulamentares (76). Atualmente, ainda existem conhecimentos limitados no que toca ao desenvolvimento dos *companion diagnostic*, a regulamentação existente é ainda muito diminuta o que provoca alguma desorientação por parte das entidades reguladoras e por parte das empresas. A utilização de novos testes no desenvolvimento do medicamento aumenta a complexidade e o custo do processo de desenvolvimento, podendo condicionar a acessibilidade ao produto por parte de algumas pessoas. O desenvolvimento paralelo dos *companion tests* com o medicamento marca uma nova era nos cuidados de saúde, nos quais os doentes passarão a ser selecionados para um tratamento com base em biomarcadores moleculares bem validados.

O codesenvolvimento fármaco-*companion diagnostic test* é uma das estratégias mais recomendadas, no entanto, o número de falhas de medicamentos em fase final de desenvolvimento é alto, o que torna essa hipótese de desenvolvimento pouco desejável em termos financeiros.

No presente trabalho foram referidas as técnicas de impressão 3D mais utilizadas na área da medicina e reportados alguns exemplos, que comprovaram, na sua maioria, a eficácia desta tecnologia inovadora. Prevê-se um futuro promissor para a tecnologia de impressão 3D, em resultado dos estudos que têm sido publicados nos últimos anos. Esta tecnologia revelou-se fundamental em vários aspetos, tais como a personalização e a produção de dispositivos médicos, nomeadamente próteses.

A impressão 3D, apesar de ser uma tecnologia em expansão e que tem vindo a mostrar inúmeras vantagens e um leque enorme de aplicações no campo farmacêutico, não vai ser, pelo menos por agora, uma tecnologia padrão de fabrico, uma vez que, existe uma grande falta de equipamentos de produção ajustados, devido há necessidade de especialização científica e técnica dos farmacêuticos e futuros especialistas em impressão 3D no setor da saúde assim como às elevadas exigências que têm de ser respeitadas.

Um outro aspeto que condiciona a expansão da impressão 3D neste campo é o facto de os produtos obtidos através desta tecnologia terem de estar em conformidade com os padrões atuais de fabrico e controlo de dispositivos médicos e por isso terem vários fatores e características que afetam a qualidade, e além disso, não existir atualmente praticamente regulamentação válida relacionada com o processo de fabrico e controlo de qualidade dos produtos resultantes desta técnica (42). Este é um fator a mudar impreterivelmente, uma vez que, atualmente apenas existe um documento orientador da FDA acerca das considerações técnicas para dispositivos médicos produzidos através de fabrico aditivo (42). O documento fornece orientações relativas aos requisitos do *software* e *hardware*, do controlo de qualidade e da validação do processo entre outros aspetos (42).

O referido documento apesar das informações disponibilizadas apresenta, no entanto, uma grande limitação, não é aplicável a todos os casos. Dada a diversidade de métodos de fabrico aditivo é impossível proporcionar orientações que sejam universais para todos os métodos de impressão 3D (42). E exemplo disso, é o facto de, por exemplo, métodos como o SLS (sinterização seletiva a laser) e FDM (modelagem por deposição fundida) que não são comparáveis, uma vez que partem de diferentes tipos de materiais, pó no caso da SLS e filamento no caso da FDM, e parâmetros controláveis diferentes. Há também diferenças nos métodos de impressão em relação à pós-produção: a SLS, a estereolitografia, entre outros implicam a remoção de resíduos de material de fabrico, já métodos como a FDM ou método

gota a gota não têm essa implicação (42). Deste modo depreende-se que todos os métodos de impressão necessitam de regulamentação específica (42).

É de notar que é necessário a existência de uma equipa interdisciplinar, onde os investigadores, engenheiros, informáticos, farmacêuticos e médicos precisam de unir forças de forma a permitir um avanço na tecnologia. Estes avanços devem reduzir o custo da impressão 3D para torná-los mais acessíveis aos investigadores de todo o mundo. Devem também ser realizadas mais experiências para poder avaliar as reações humanas aos materiais utilizados para impressão e demonstrar segurança antes de implantá-los nos doentes. Devem também ser realizados testes para padronizar o material ideal e o tipo de impressora utilizada.

Na minha opinião, as terapias personalizadas oferecem oportunidades únicas e revolucionárias para alcançar melhores resultados em saúde. A estratificação da população através de novas técnicas e do uso de biomarcadores e informações genéticas vai permitir a melhoria da segurança e eficácia dos cuidados de saúde. A utilização da impressão 3D é também algo que vai revolucionar muito o setor e que ao ser utilizada com o objetivo de personalizar os dispositivos médicos vai permitir uma maior compatibilidade destes com o doente que os vai receber, por exemplo no caso das próteses.

São temas muito atuais e inovadores e marcam a diferença apresentando bastantes benefícios na área da Saúde, tendo um elevado impacto tanto nos doentes como nos próprios prestadores de cuidados de saúde. Como se constatou ao longo da dissertação há cada vez mais interesses científicos, médicos e económicos, contudo as questões de falta de regulamentação atualmente e as implicações burocráticas que tais inovações acarretam podem ter como consequência a demora da implementação e utilização dos dispositivos médicos para uma medicina cada vez mais personalizada.

Assim que os desafios acima mencionados forem resolvidos e esta abordagem passar a ser a realidade da medicina vamos ter uma enorme transformação da medicina reativa, atualmente existente, em medicina preditiva com melhores resultados a longo prazo.

Sendo isto uma mais valia, como se irá confirmar no futuro.

7. Referências bibliográficas

1. Akaza H. Precision medicine, Universal Health Coverage (UHC) and intestinal microflora as a new platform for health promotion. *Pers Med Universe*. Julho de 2019;3–4.
2. Castelo-Branco L. A Evolução da Medicina e Integração das Novas Tecnologias de Saúde. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. 29 de Agosto de 2018;10(2–3):30–2.
3. Ginsburg G. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol*. 1 de Dezembro de 2001;19(12):491–6.
4. Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran*. Março de 2017;55(3):209–17.
5. INSA Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Portugal integra consórcio para desenvolvimento da medicina personalizada na Europa [Internet]. Informação e cultura científicas - notícias. 2017 [citado 7 de Julho de 2019]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/portugal-integra-consorcio-para-desenvolvimento-da-medicina-personalizada-na-europa-2/>
6. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. Junho de 2018;109(6):952–63.
7. International Medical Device Regulators: Personalized Medical Devices. Definitions for Personalized Medical Devices PMD WG (PD1)/N49 [Internet]. 2018. Disponível em: <http://imdrf.org/docs/imdrf/final/consultations/imdrf-cons-definitions-personalized-md-n49-180524.pdf>
8. Dodaro, G.L., & Persons TM. GAO-15-505SP, 3D printing: opportunities, challenges, and policy implications of additive manufacturing. 2015.
9. Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Dispositivos Médicos - Perguntas frequentes [Internet]. [citado 22 de Março de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm>
10. Freitas ASB. Dispositivos médicos: enquadramento regulamentar e documentação técnica - trabalho para candidatura ao título de especialista em assuntos regulamentares. *Ordem dos Farmacêuticos - Portugal*; 2014.
11. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. *Off J Eur Union*. 2017;L117:1–175.
12. MedTech Europe. Medical devices throughout life [Internet]. 2012 [citado 24 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.medtecheurope.org/resource-library/medical-devices-throughout-life/>
13. Greatest Engineering Achievements. Health Technologies Timeline [Internet]. Greatest Engineering achievements of the twentieth century . [citado 7 de Julho de 2019]. Disponível em: <http://www.greatachievements.org/?id=3824>
14. Jefferys DB. The regulation of medical devices and the role of the Medical Devices Agency. *Br J Clin Pharmacol*. 20 de Dezembro de 2001;52(3):229–35.
15. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº145/2009 — 17 de Junho de 2009. *Diário da*

- República, 1.^a série Portugal; 2009 p. 3707–65.
16. Parvizi N, Woods K. Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. *Clin Med (Northfield Il)*. 1 de Fevereiro de 2014;14(1):6–12.
 17. Sorenson C, Drummond M. Improving medical device regulation: the United States and Europe in perspective. *Milbank Q*. Março de 2014;92(1):114–50.
 18. Official Journal of the European Union. Regulation (EU) 2017/746 – of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. *Off J Eur Union*. 2017;L177:176–331.
 19. Bates S. Progress towards personalized medicine. *Drug Discov Today*. 2010;15(3–4):115–20.
 20. Phillips RA, Vögele C. Personalized Medicine. Em: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* [Internet]. 2.^a ed. Elsevier; 2015. p. 925–31. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080970868141492>
 21. Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism*. Março de 2013;62(3):S11–4.
 22. Ventura C. Questões éticas e sociais da medicina personalizada. *Obs Bol Epidemiológico*. 2017;6:44–7.
 23. Hoffmann–La Roche. O que é a Medicina Personalizada na Roche? [Internet]. 2017 [citado 22 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/roche/o-que-e-a-medicina-personalizada-na-roche/>
 24. Anaya J-M, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev*. Agosto de 2016;15(8):833–42.
 25. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. Dezembro de 2009;154(6):277–87.
 26. Foroutan B. Personalized Medicine: A Review with Regard to Biomarkers. *J Bioequiv Availab*. 2015;7(6):244–56.
 27. Verma S, Rizvi S, Abbas M, Raza T, Mahdi F. Personalized medicine- future of diagnosis and management of T2DM. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Julho de 2019;13(4):2425–30.
 28. Grunewald GL, Grindel JM, Patil PN, Salman KN. Priorities for Personalized Medicine [Internet]. Jan. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1534>
 29. Reidenberg M. Evolving ways that drug therapy is individualized. *Clin Pharmacol Ther*. Setembro de 2003;74(3):197–202.
 30. Covance Inc. Companion Diagnostics (CDx) [Internet]. Clinical Testing. [citado 17 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.covance.com/services/clinical-testing/companion-diagnostics.html>
 31. Administration USF& D. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Internet]. In Vitro Diagnostics. 2019 [citado 14 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>

32. Administration USF& D. Companion Diagnostics [Internet]. In Vitro Diagnostics. 2018 [citado 14 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
33. Administration USF& D. Guidance for industry and food and drug administration staff: in vitro companion diagnostics devices. U.S. Food & Drug Administration 2014 p. 4–13.
34. Olsen D, Jørgensen JT. Companion diagnostics for targeted cancer drugs – clinical and regulatory aspects. *Front Oncol*. 16 de Maio de 2014;4:1–7.
35. Akhmetov I, Ramaswamy R, Akhmetov I, Thimmaraju PK. Market Access Advancements and Challenges in «Drug-Companion Diagnostic Test» Co-Development in Europe. *J Pers Med*. 12 de Junho de 2015;5(2):213–28.
36. Administration USF& D. Personalized Medicine and Companion Diagnostics Go Hand-in-Hand [Internet]. Consumer Updates. 2014 [citado 15 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/personalized-medicine-and-companion-diagnostics-go-hand-hand>
37. Jørgensen JT, Winther H. The Development of the HercepTest™ — from Bench to Bedside. Em: *Molecular Diagnostics*. 1.^a ed. Jenny Stanford Publishing; 2019. p. 43–60.
38. Agarwal A, Ressler D, Snyder G. The current and future state of companion diagnostics. *Pharmgenomics Pers Med*. Março de 2015;8:99–110.
39. U.S. Food and Drug Administration. Paving the Way for Personalized Medicine. 2013. 1–62 p.
40. Hinman LM, Huang S-M, Hackett J, Koch WH, Love PY, Pennello G, et al. The drug diagnostic co-development concept paper. *Pharmacogenomics J*. 2 de Novembro de 2006;6(6):375–80.
41. Jørgensen JT. Companion Diagnostics in Oncology - Current Status and Future Aspects. *Oncology*. 2013;85(1):59–68.
42. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 11 de Setembro de 2018;35(9):176.
43. Relvas C. O mundo da impressão 3D e o fabrico digital. 1.^a ed. Quântica Editora, editor. Porto; 2018.
44. Pombinha P, Leite M. O fabrico aditivo e a impressão 3D [Internet]. CENFIM. 2017. Disponível em: http://www.cenfim.pt/boletins/2017/61/fabrico_aditivo.pdf
45. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm*. 2016;499(1–2):376–94.
46. Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharm Ther* [Internet]. Outubro de 2014;39(10):704–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336867>
47. Melchels FPW, Feijen J, Grijpma DW. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*. 2010;31(24):6121–30.
48. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev*.

- Janeiro de 2017;108:39–50.
49. Berman B. 3-D printing: The new industrial revolution. *Bus Horiz.* Março de 2012;55(2):155–62.
 50. Jamróz W, Kurek M, Łyszcza E, Brniak W, Jachowicz R. Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research.* 2017;74(3):753–63.
 51. Lim SH, Kathuria H, Tan JJY, Kang L. 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Adv Drug Deliv Rev.* Julho de 2018;132:139–68.
 52. Campbell, T., Williams, C., Ivanova, O., & Garrett B. Could 3D printing change the world?, technologies, potential, and implications of additive manufacturing. Atlantic Council. Washington (DC); 2011.
 53. Awad A, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov Today.* Agosto de 2018;23(8):1547–55.
 54. Abreu SAC. Impressão 3D baixo custo versus impressão em equipamentos de elevado custo. Universidade do Porto; 2015.
 55. Alomari M, Mohamed FH, Basit AW, Gaisford S. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine. *Int J Pharm.* 2015;494(2):568–77.
 56. Morrison RJ, Kashlan KN, Flanagan CL, Wright JK, Green GE, Hollister SJ, et al. Regulatory Considerations in the Design and Manufacturing of Implantable 3D-Printed Medical Devices. *Clin Transl Sci.* Outubro de 2015;8(5):594–600.
 57. Guvendiren M, Molde J, Soares RMD, Kohn J. Designing Biomaterials for 3D Printing. *ACS Biomater Sci Eng.* 2016;2(10):1679–93.
 58. Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* Agosto de 2012;6(2):149–55.
 59. Yi H-G, Lee H, Cho D-W. 3D printing of organs-on-chips. *Bioeng (Basel, Switzerland).* 25 de Janeiro de 2017;4(1):10.
 60. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng.* 1 de Dezembro de 2015;9(1):4.
 61. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev.* 2017;117(15):10212–90.
 62. Mertz L. Dream It, Design It, Print It in 3-D: What Can 3-D Printing Do for You? *IEEE Pulse.* Novembro de 2013;4(6):15–21.
 63. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res.* 2016;33(8):1817–32.
 64. Ballard DH, Trace AP, Ali S, Hodgdon T, Zygmunt ME, DeBenedictis CM, et al. Clinical Applications of 3D Printing: Primer for Radiologists. *Acad Radiol.* 2018;25(1):52–65.
 65. Cai H. Application of 3D printing in orthopedics: Status quo and opportunities in China. *Annals of Translational Medicine.* 2015;3:3–5.
 66. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR. Use and satisfaction with

- prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study. *Am J Phys Med Rehabil.* Agosto de 2001;80(8):563–71.
67. Wong KC. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics. *Orthop Res Rev.* Outubro de 2016;8:57–66.
 68. Veulemans L. Regulatory issues and challenges for 3D-printed medical devices [Internet]. SPENTYS. 2019 [citado 7 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.spentys.com/blog/regulatory-issues-and-challenges-for-3d-printed-medical-devices>
 69. Sriram Renganathan. 3D Printed Medical Devices – What Can Be Printed Today? [Internet]. All 3DP. 2019 [citado 10 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://all3dp.com/2/3d-printed-medical-devices-what-can-be-printed-today/>
 70. Radenkovic D, Solouk A, Seifalian A. Personalized development of human organs using 3D printing technology. *Med Hypotheses* [Internet]. Fevereiro de 2016;87:30–3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.12.017>
 71. Xilloc Medical B.V. The world's first 3D printed total jaw reconstruction [Internet]. Xilloc. 2017 [citado 10 de Julho de 2019]. Disponível em: <http://www.xilloc.com/patients/stories/total-mandibular-implant/>
 72. Xu N, Wei F, Liu X, Jiang L, Cai H, Li Z, et al. Reconstruction of the Upper Cervical Spine Using a Personalized 3D-Printed Vertebral Body in an Adolescent With Ewing Sarcoma. *Spine (Phila Pa 1976).* Janeiro de 2016;41(1):E50–4.
 73. Rehan K, Mobbs R. 3D Spinal Implants: A Glimpse into the Future [Internet]. Spine Universe. 2017 [citado 10 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.spineuniverse.com/resource-center/spinal-cancer/3d-spinal-implants-glimpse-future>
 74. Phan K, Sgro A, Maharaj MM, D'Urso P, Mobbs RJ. Application of a 3D custom printed patient specific spinal implant for C1/2 arthrodesis. *J spine Surg (Hong Kong).* Dezembro de 2016;2(4):314–8.
 75. Palmquist A, Snis A, Emanuelsson L, Browne M, Thomsen P. Long-term biocompatibility and osseointegration of electron beam melted, free-form-fabricated solid and porous titanium alloy: Experimental studies in sheep. *J Biomater Appl.* 29 de Maio de 2013;27(8):1003–16.
 76. Moore MW, Babu D, Cotter PD. Challenges in the codevelopment of companion diagnostics. *Per Med.* Julho de 2012;9(5):485–96.
 77. Twomey JD, Brahme NN, Zhang B. Drug-biomarker co-development in oncology – 20 years and counting. *Drug Resist Updat.* 1 de Janeiro de 2017;30:48–62.